

REC'D 29 NOV 2004

WIPO

PCT



MINISTERIO  
DE INDUSTRIA, TURISMO  
Y COMERCIO



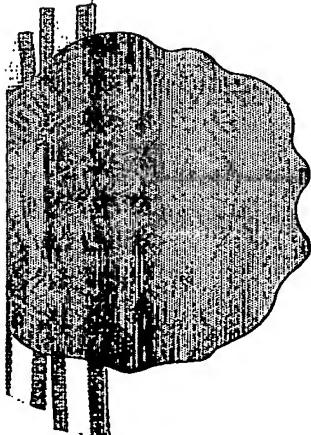
**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

IB/04/3586

# CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200302600, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 7 de Noviembre de 2003.

Madrid, 16 de Noviembre de 2004



**CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT**

El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.

P.D.

c. G.

CARLOS GARCIA NEGRETE

BEST AVAILABLE COPY



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



# INSTANCIA DE SOLICITUD

(1) MODALIDAD		<input checked="" type="checkbox"/> PATENTE DE INVENCIÓN <input type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD		NUMERO DE SOLICITUD <b>P200302600</b>			
(2) TIPO DE SOLICITUD		(3) EXPD. PRINCIPAL O DE ORIGEN: MODALIDAD NUMERO SOLICITUD FECHA SOLICITUD		FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M. <b>'03 SEP -7 -10:00</b>			
<input type="checkbox"/> ADICIÓN A LA PATENTE <input type="checkbox"/> SOLICITUD DIVISIONAL <input type="checkbox"/> CAMBIO DE MODALIDAD <input type="checkbox"/> TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA <input type="checkbox"/> PCT: ENTRADA FASE NACIONAL						FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.	
						(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN    CÓDIGO <b>MADRID 28</b>	
(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACION SOCIAL  <b>UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS</b>		NOMBRE  <b>OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Dpto. SECRETARIA GENERAL</b>		NACIONALIDAD <b>ESPAÑOLA</b>	CODIGO PAÍS <b>ES</b>	DNI/CIF <b>Q0718001A</b>	CNAE PYME
(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE  DOMICILIO Campus Universitario. Cr. Valldemosa, Km.7,5. Edif. Son LOCALIDAD PALMA DE MALLORCA PROVINCIA ILLES BALEARS PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA NACIONALIDAD ESPAÑOLA		TELÉFONO <b>971 28071</b>		FAX	CORREO ELECTRÓNICO		
				<b>07071</b>	CÓDIGO POSTAL	CÓDIGO PAÍS <b>ES</b>	
				<b>ES</b>	CÓDIGO NACION	CÓDIGO PAÍS <b>ES</b>	
(7) INVENTOR (ES):  <b>GRASES FREIXEDAS PERELLÓ BESTARD ISERN AMENGUAL</b>		APELLIDOS  <b>FELICIA JOAN BERNAT</b>	NOMBRE  <b>ESPAÑOLA ESPAÑOLA ESPAÑOLA</b>	NACIONALIDAD  <b>ESPAÑOLA ESPAÑOLA ESPAÑOLA</b>	CODIGO PAÍS  <b>ES ES ES</b>		
(8) <input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR <input checked="" type="checkbox"/> EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR		(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:  <input checked="" type="checkbox"/> INVENC. LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESIÓN					
(10) TÍTULO DE LA INVENCIÓN  <b>MYO-INOSITOL HEXAFOSFATO PARA USO TOPICO.</b>							
(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR		FECHA					
(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD: PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NUMERO	FECHA			
(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES		<input type="checkbox"/>					
(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)  <b>Ponti Sales, Adelaida, 388/3, Consell de Cent, 322, Barcelona, Barcelona, 08007, España</b>							
(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:		<input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCIÓN. N.º DE PÁGINAS: 12 <input checked="" type="checkbox"/> N.º DE REIVINDICACIONES: 13 <input checked="" type="checkbox"/> DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS: 2 <input type="checkbox"/> LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS: 0 <input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN <input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD <input type="checkbox"/> TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD				<input checked="" type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN <input checked="" type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD <input checked="" type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA <input type="checkbox"/> PRUEBAS DE LOS DIBUJOS <input type="checkbox"/> CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN <input checked="" type="checkbox"/> OTROS: DECL. INV. Y SOP. MAGNET.	
						FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE  <b>Adelaida Ponti Sales Colegiado N.º 320</b>	
						(VER COMUNICACIÓN)	
						FIRMA DEL FUNCIONARIO  <b>L</b>	
NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE CONCESIÓN:		<p>Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOP, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986</p>					

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Información@oepm.es  
www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 \* 28071 MADRID



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

NUMERO DE SOLICITUD

200302600

FECHA DE PRESENTACION

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

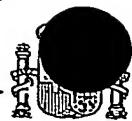
(5) SOLICITANTES:	APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL	NOMBRE	NACIONALIDAD	CÓDIGO PAÍS	DNI/CIF	CNAE	PYME

(7) INVENTORES:	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
PRIETO ALMIRALL COSTA BAUZÀ		RAFEL ANTÒNIA	ES

(12) EXPOSICIONES OFICIALES:	LUGAR	FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA
PAÍS DE ORIGEN			

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS EN MARCADOS EN ROJO



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

## RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

### MYO-INOSITOL HEXAFOSFATO PARA USO TÓPICO

La invención se refiere a una composición que comprende myo-inositol hexafosfato en una forma adaptada a la administración tópica para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando. Dicha composición se puede utilizar para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando.

NÚMERO DE SOLICITUD

FECHA DE PRESENTACIÓN

GRÁFICO

(VER INFORMACIÓN)



(12)

## SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

### DATOS DE PRIORIDAD

(31) NÚMERO

(32) FECHA

(33) PAÍS

(21) NÚMERO DE SOLICITUD

260302600

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

(62) PATENTE DE LA QUE ES  
DIVISORIA

(71) SOLICITANTE (S)

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

DOMICILIO Campus Universitario.Cr.Valldemosa, Km.7,5. NACIONALIDAD ESPAÑOLA  
PALMA DE MALLORCA, ILLES BALEARS, 07071, ESPAÑA

(72) INVENTOR (ES)

FELICIA GRASES FREIXEDAS, JOAN PERELLÓ BESTARD, BERNAT ISERN AMENGUAL, RAFEL  
PRIETO ALMIRALL, ANTÒNIA COSTA BAUZÀ

(51) Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN

MYO-INOSITOL HEXAFOSFATO PARA USO TOPICO.

(57) RESUMEN

MYO-INOSITOL HEXAFOSFATO PARA USO TÓPICO

La invención se refiere a una composición que comprende myo-inositol hexafosfato en una forma adaptada a la administración tópica para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando.

Dicha composición se puede utilizar para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando.

## MYO-INOSITOL HEXAFOSFATO PARA USO TÓPICO

### CAMPO TÉCNICO

La presente invención se encuentra dentro del 5 campo de los productos con actividad dermatológica y sistémica.

En particular, la presente invención se refiere a una composición que comprende myo-inositol hexafosfato en una forma adaptada a la administración tópica para 10 utilizar en el tratamiento de una enfermedad asociada con la formación de nucleantes heterogéneos inductores del desarrollo de calcificaciones patológicas y a su utilización para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o prevención de calcificaciones 15 patológicas.

### ESTADO DE LA TÉCNICA

Las calcificaciones ectópicas son alteraciones comunes asociadas a tejidos blandos, principalmente piel, 20 riñón, tendones y tejidos cardiovasculares.

Todos los fluidos extracelulares de los mamíferos están sobresaturados respecto al fosfato cálcico (hidroxiapatita) y en consecuencia son metaestables respecto a este sólido. Sin embargo, estos cristales no 25 precipitan espontáneamente. Fisiológicamente, la cristalización solamente tiene lugar en situaciones controladas como en la formación de los dientes o del hueso.

No obstante, las cristalizaciones patológicas 30 descontroladas son también frecuentes. De hecho, la cristalización no tiene lugar de forma indiscriminada en todos los fluidos biológicos porque no depende solamente de factores termodinámicos (sobresaturación) sino también de factores cinéticos. Así, las calcificaciones biológicas

dependen principalmente de tres factores: la sobresaturación (factor termodinámico), la presencia de nucleantes heterogéneos, y/o la presencia de inhibidores de la cristalización (factores cinéticos). Actualmente se sabe que la presencia de tejido lesionado proporciona nucleantes heterogéneos que sirven como sustratos para la formación inicial de cristales (Valente M, Bortolotti U & Thiene G. (1985) Ultrastructural substrates of dystrophic calcification in porcine bioprosthetic valve failure. *American Journal of Pathology* 119, 12-21).

Por otra parte, la acción de los denominados inhibidores de la cristalización puede frenar o prevenir la formación de cristales, aunque estos procesos todavía son bastante desconocidos. Cuando desaparecen los mecanismos de inhibición, los cristales cálculos precipitan y proliferan.

Por otro lado, el myo-inositol hexafosfato (InSp<sub>6</sub>, fitato) es un componente importante de las semillas de plantas del que se ha demostrado que presenta una potente capacidad como inhibidor de la cristalización de sales cálidas en orina (Grases F, Garcia-Ferragut L, Costa-Bauza A & March JG (1996) Study of the effects of different substances on the early stages of papillary stone formation. *Nephron* 73, 561-568; Grases F, Garcia-Ferragut L & Costa-Bauza A (1998a) Development of calcium oxalate crystals on urothelium: effect of free radicals. *Nephron* 78, 296-301; Grases F, Garcia-Gonzalez R, Torres JJ & Llobera A (1998b) Effects of phytic acid on renal stone formation in rats. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 32, 261-265). Todos los cereales de grano (tales como maíz, trigo y arroz) contienen alrededor de un 1%, mientras que otros alimentos tales como la soja, cacahuetes o sésamo contienen un 1,5% o más. En la mayoría de semillas el fitato está asociado a iones calcio y magnesio (formando la sal que se conoce como fitina) y no

está distribuido homogéneamente en la semilla. Por ejemplo, el endosperma de los granos de trigo y arroz prácticamente carece de fitato ya que éste está concentrado en el germen y capas aleurónicas de las 5 células del grano y en la corteza. El maíz difiere de la mayoría de cereales ya que casi el 90% del fitato se concentra en el germen del grano como ocurre en el germen de garrofín.

Se ha demostrado, también, que los niveles de 10 fitato en sangre y tejidos de los mamíferos dependen claramente de su ingesta a través de la dieta (Grases F, Simonet BM, Prieto RM & March JG (2001a) Phytate levels in diverse rat tissues: influence of dietary phytate. *British Journal of Nutrition* **86**, 225-231; Grases F, Simonet BM, 15 Prieto RM & March JG (2001b) Variation of  $InsP_4$ ,  $InsP_5$  and  $InsP_6$  levels in tissues and biological fluids depending on dietary phytate. *The Journal of Nutritional Biochemistry* **12**, 595-601).

#### OBJETO DE LA INVENCIÓN

20 La presente invención tiene por objeto encontrar nuevas aplicaciones del myo-inositol hexafosfato (de aquí en adelante referido como fitato) relacionadas con las propiedades descritas en el estado de la técnica.

25 El objetivo de la presente invención es una composición que comprende fitato en una forma adaptada a la administración tópica para utilizar en el tratamiento de una enfermedad asociada con la formación de nucleantes heterogéneos inductores del desarrollo de calcificaciones 30 patológicas tanto subepiteliales como en otros tejidos blandos del organismo.

Las aplicaciones que se describen, a continuación, para el fitato no han sido descritas anteriormente y su uso puede resultar beneficioso para el tratamiento de

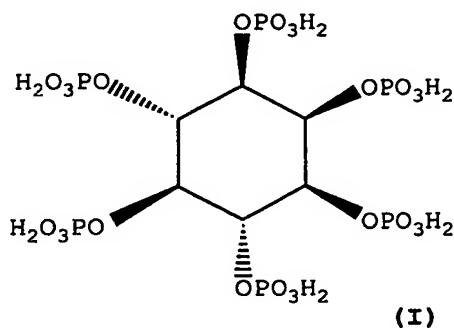
certas patologías. En particular, se ha encontrado que la composición que comprende fitato en una forma adaptada a la administración tópica presenta una actividad inhibidora del crecimiento de nucleantes heterogéneos y de la formación de cristales de sales cárnicas.

En la presente invención, se justifican las nuevas aplicaciones del fitato utilizando modelos experimentales. Estos modelos de análisis indican que una composición que comprende fitato en una forma adaptada a la administración tópica puede utilizarse para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades en tejidos blandos debido a su efecto como agente inhibidor del desarrollo de nucleantes heterogéneos de cristalización de sales cárnicas.

15

#### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En la presente invención, por "fitato" o "myoinositol hexafosfato" se entiende la molécula que corresponde a la fórmula:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, las cuales incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, de calcio, de magnesio o cálcico-magnésica.

En la presente invención por "nucleante de cristalización" se entiende una sustancia que sirve como sustrato para la formación inicial de cristales, actuando como un inductor del desarrollo de calcificaciones

patológicas tanto subepiteliales como en otros tejidos blandos del organismo.

El objetivo de la presente invención es una composición que comprende myo-inositol fosfato (de aquí en adelante referido como fitato) en una forma adaptada a la administración tópica para utilizar en el tratamiento de enfermedades asociadas con la formación de nucleantes heterogéneos en un tejido blando.

Es bien conocido por expertos en la materia, que la piel constituye una de las principales barreras de protección del ser humano, actuando, entre otros, como barrera frente a microorganismos y sustancias químicas; como barrera para determinadas formas de energía - calorífica, luminosa, etc. El estrato córneo constituye la verdadera barrera que se opone al paso a través de la piel de xenobióticos, en general, y de los fármacos, en particular. La acción protectora del estrato córneo es consecuencia de su propia estructura, en la que el componente mayoritario (en peso) es la queratina junto con proporciones variables de lípidos intrínsecos procedentes de la secreción cutánea superficial.

Además, es conocido el hecho de que para que un fármaco dé lugar a un efecto farmacológico éste tiene que llegar al lugar de acción. Cuando un fármaco es administrado por vía oral (como es el caso del fitato), gran parte del principio activo es metabolizado en el estómago y/o hígado, dejando de ser activo; en otras palabras, es un fármaco con una baja biodisponibilidad.

Sorprendentemente, los inventores de la presente invención han encontrado que el fitato, con una elevada carga negativa, puede ser absorbido por la piel, cuando es administrado de manera tópica, pasando al torrente sanguíneo y actuando sobre la zona dañada (donde se habría generado un nucleante heterogéneo).

Por lo tanto, con una composición de acuerdo con el objetivo de la presente invención se mejora la biodisponibilidad del fitato puesto que al aplicarla en la piel, este es absorbido y ejerce un efecto local y sistémico, evitando, de esta manera la metabolización que puede sufrir con una administración por vía oral.

En una realización de la presente invención, dicha composición, que comprende fitato en una forma adaptada a la administración tópica, se puede utilizar para el tratamiento de una enfermedad asociada con la formación de calcificaciones en un tejido blando.

En aún otra realización, dicho tejido blando es un tejido subepitelial, una pared de un vaso sanguíneo, un tejido renal, pulmonar o cerebral.

15 En modelos *in vivo* se ha podido comprobar que, por ejemplo, con una composición que comprenda un 2% de fitato (p/p) junto con excipientes tales como los descritos en el Ejemplo 2, disminuye el tamaño de las placas de calcificación, lo cual va acompañado de un aumento 20 significativo de las concentraciones de fitato plasmático y urinario (hecho demostrativo de que el fitato es absorbido por la piel), tal y como se muestra en la Figura 1.

Estos modelos de análisis indican, por tanto, que 25 una composición que comprende fitato en una forma adaptada a la administración tópica puede utilizarse para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad asociada con la formación de nucleantes heterogéneos, preferiblemente de una enfermedad asociada 30 con la formación de calcificaciones, en un tejido blando.

Las composiciones adaptadas a la administración tópica según el objetivo de la presente invención comprenderán un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable que no disminuya el efecto terapéutico del 35 fitato y que no interfiera en su absorción a través de la

piel. Ejemplos de vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, geles, cremas, lociones, soluciones, suspensiones.

Preferiblemente, dicha enfermedad consiste en una calcificación distrófica subepitelial, una calcificación arterial, tendinosa o renal.

#### DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra el efecto del fitato administrado de manera tópica en el tratamiento y/o prevención de placas de hidroxiapatita generadas en ratas Wistar por inyección de 200 µl de permanganato potásico al 0,1% vía subcutánea en cada uno de los lados de la región interescapular. Condiciones experimentales. Grupo A: dieta 4068.02 (carente en fitato) y aplicación de 1 g de crema hidratante sin fitato dos veces al día. Grupo B: dieta 4068.02 y aplicación de 1 g de crema hidratante con un 2% de fitato dos veces al día (duración del experimento: 30 días). La imagen de la figura 1a corresponde a las placas de hidroxiapatita extraídas de ratas del grupo A y B. Como se aprecia, el tamaño de las placas de hidroxiapatita de las ratas del grupo B (tratadas con una composición según la presente invención) es significativamente inferior al de las placas extraídas de ratas del grupo A (Control).

25

#### EJEMPLOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos del alcance de la misma.

30

Ejemplo 1**Formulación 1**

5	pH	4,5
	Fitato sódico	2,9 % (2 % fitato)
	Aceite de almendras	4 %
	Miristato de isopropilo	3,8 %
	Ácido Esteárico	1 %
10	Ácido Láctico	1,6 %
	Linoleato de Etilo	2,5 %
	Gliceril Estearato	4 %
	Propil Paraben	0,1 %
	Cetearil Alcohol	4 %
15	Controx VP (lecitina, tocoferol, palmitato de ascorbilo, hidrogenado citrato de glicéridos de palmera)	0,025 %
	Agua	70,2 %
	T.E.A.	0,1 %
20	Alantoína	0,1 %
	Glicerina	4,875 %
	Metil Paraben	0,2 %
	Imidazolidinil Urea	0,3 %
	Esencia	0,3 %

25

**Formulación 2**

	pH	4,8
	Fitato sódico	0,7 % (0,5 % fitato)
	Aceite de almendras	4 %
30	Miristato de isopropilo	3,8 %
	Ácido Esteárico	1 %
	Ácido Láctico	1,2 %
	Linoleato de Etilo	3,5 %
	Gliceril Estearato	3 %
35	Propil Paraben	0,1 %

	Cetearil alcohol	3 %	
	Controx VP (lecitina, tocoferol,		
	Palmitato de ascorbilo, hidrogenado		
	Citrato de glicéridos de palmera)	0,025 %	
5	Agua	73,8 %	
	T.E.A.	0,1 %	
	Alantoína	0,1 %	
	Glicerina	4,875 %	..
	Metil Paraben	0,2 %	....
10	Imidazolidinil Urea	0,3 %	
	Aloe Barbadensis	0,3 %	....
			....
			....
	<b>Formulación 3</b>		
	pH	4	
15	Fitato Sódico	2,5 % (1,7 % fitato)	.....
	Aceite de almendras	4,5 %	.....
	Miristato de isopropilo	3,3 %	.....
	Ácido esteárico	1,5 %	.....
	Ácido Láctico	2 %	.....
20	Linoleato de Etilo	2 %	.....
	Gliceril Estearato	4,5 %	.....
	Propil Paraben	0,1 %	.....
	Cetearil alcohol	3 %	.....
	Controx VP (lecitina, tocoferol,		
25	Palmitato de ascorbilo, hidrogenado		
	Citrato de glicéridos de palmera)	0,025 %	
	Agua	70,72 %	
	T.E.A.	0,1 %	
	Alantoína	0,1 %	
30	Glicerina	4,875 %	
	Metil Paraben	0,2 %	
	Imidazolidinil Urea	0,3 %	
	Esencia	0,3 %	

Ejemplo 2:

Se aclimataron 14 ratas Wistar macho de 275-300 g (procedentes de Harlan Iberica s.l., Barcelona, España) durante 7 días en nuestro estabulario, cuyas condiciones de temperatura y humedad eran  $21 \pm 1$  °C y  $60 \pm 5$  % respectivamente y ciclos de luz-oscuridad de 12:12 horas. Las ratas se estabularon en jaulas de Plexiglas, con dos animales por jaula, y se alimentaron con comida y bebida 10 ad libitum.

Después del período de aclimatación, los animales se dividieron aleatoriamente en dos grupos de 8 (grupo control) y 6 (grupo tratado) ratas respectivamente, y se suministró a ambos grupos la dieta 4068.02 (HopeFarms BV, Woerden, The Netherlands), una dieta sintética purificada carente en fitato. Además, a cada rata del grupo control se le aplicó dos veces al día 1 g de una crema base estándar (la cual no comprendía fitato), mientras que al grupo tratado se le aplicó con la misma frecuencia la misma cantidad de crema con un suplemento de fitato, en forma de sal sódica, al 2 % (que se corresponde con la formulación nº 1). El pH de ambas cremas era de 4-4,5. Este tratamiento se prolongó durante 21 días.

Al finalizar este período, se indujo la formación de las placas de hidroxiapatita (fosfato cálcico) por inyección subcutánea de 200 µl de KMnO<sub>4</sub> (permanganato potásico) al 0,1 % en cada uno de los lados de la región interescapular.

El KMnO<sub>4</sub> es un poderoso oxidante y provoca necrosis celular local allí donde es inyectado, quedando así materia orgánica que puede actuar como nucleante heterogéneo del desarrollo de placas de hidroxiapatita. Dichas placas se dejan crecer por un período de 10 días y quedan insertadas dentro de la capa de tejido subcutáneo, invadiendo posiblemente parte de la dermis, y son

fácilmente visibles para su escisión una vez finalizado el estudio.

Finalmente, los animales se anestesian con pentobarbital ( $50 \text{ mg kg}^{-1}$ , i.p.) y las placas son extraídas, secadas y pesadas.

Los resultados obtenidos, mostrados en las Figuras 1 y 1a, demuestran que las ratas sometidas a una dieta pobre en fitato generan importantes placas subepiteliales de hidroxiapatita, mientras que si las ratas se someten a la aplicación diaria de una crema hidratante con fitato (2%), el desarrollo de las correspondientes placas calcificadas se ve significativamente muy reducido.

Los procedimientos usados en este experimento se han realizado de acuerdo con la Directiva 86/609/EEC referente a la protección de animales usados con fines experimentales y científicos y se pidió permiso oficial para llevar a cabo el experimento al comité ético de la Universitat de les Illes Balears.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato en una forma adaptada a la administración tópica para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando.

2. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según la reivindicación 1 para utilizar en el tratamiento de una enfermedad asociada con el desarrollo de calcificaciones en un tejido blando.

3. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho tejido blando es un tejido subepitelial.

4. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según la reivindicación 1 y/o 2, en donde dicho tejido blando es un tejido renal.

5. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según la reivindicación 1 y/o 2, en donde dicho tejido blando es un tejido pulmonar.

6. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según la reivindicación 1 y/o 2, en donde dicho tejido blando es un tejido cerebral.

25 7. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según la reivindicación 1 y/o 2, en donde dicho tejido blando es la pared de un vaso sanguíneo.

8. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando.

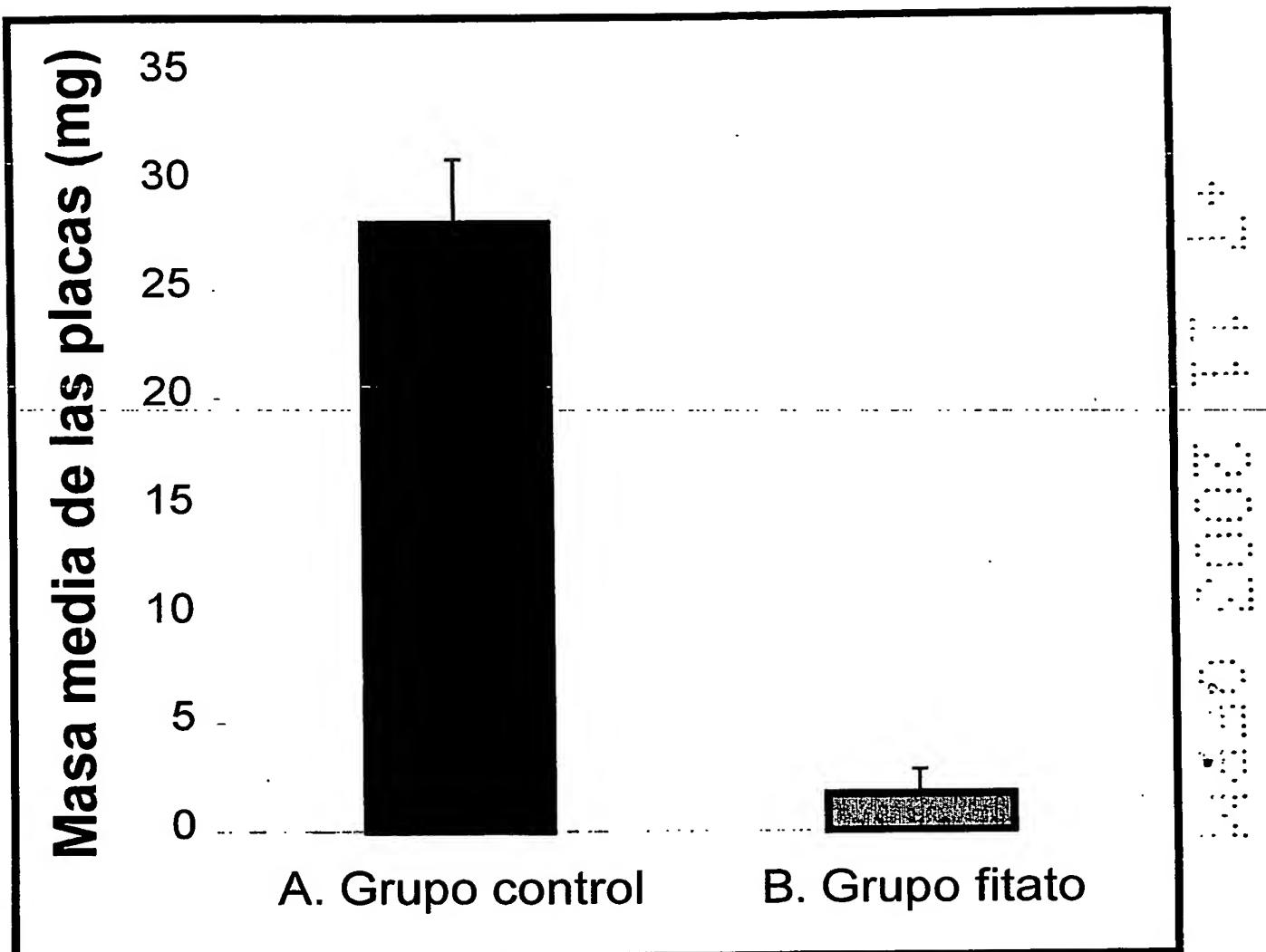
9. Utilización según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad consiste en una calcificación distrófica subepitelial.

10. Utilización según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad consiste en una calcificación arterial.

11. Utilización según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad consiste en una calcificación renal.

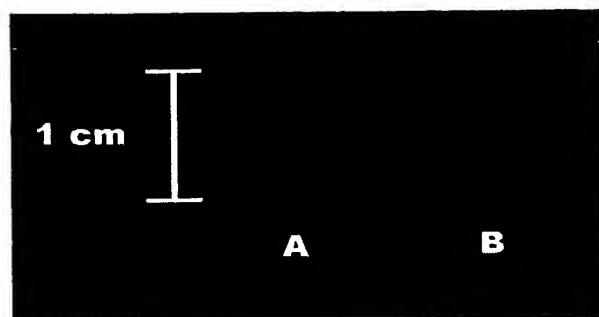
12. Utilización según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad consiste en una calcificación cerebral.

10 13. Utilización según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad consiste en una calcificación pulmonar.

**FIGURA 1**

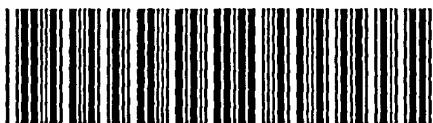
## FIGURA 1a

5



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**PCT/IB2004/003588**



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**